

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BOREZ 2,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg bisoprololijevega fumarata, kar ustreza 2,12 mg bisoprolola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

- filmsko obložena tableta

BOREZ 2,5 mg filmsko obložene tablete so bele, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani. Dimenzija vsake tablete je 7,0 mm. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z zmanjšano sistolično funkcijo levega prekata kot dodatek zaviralcem ACE, diuretikom in po potrebi glikozidom digitalisa (za podrobnejše informacije glejte poglavje 5.1).

Zdravilo BOREZ je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja

Standardni način zdravljenja stabilnega kroničnega srčnega popuščanja obsega zaviralec ACE (ali blokator receptorjev za angiotenzin v primeru intolerance na zaviralce ACE), antagonist adrenergičnih receptorjev beta, diuretik in, kadar je to potrebno, glikozid digitalisa. Ob uvajanju zdravljenja z bisoprololom mora biti bolnik stabilen (brez akutnega popuščanja).

Priporočljivo je, da ima lečeči zdravnik izkušnje z zdravljenjem kroničnega srčnega popuščanja.

Med obdobjem titracije ter po njem lahko pride do prehodnega poslabšanja srčnega popuščanja, hipotenzije ali bradikardije.

Faza titracije

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z bisoprololom je treba začeti s fazo titracije. Zdravljenje z bisoprololom je treba začeti s postopnim povečevanjem najmanjšega odmerka v naslednjih časovnih presledkih:

- 1,25 mg enkrat na dan en teden; če bolnik odmerek dobro prenaša, ga povečamo na

- 2,5 mg enkrat na dan za še nadaljnji teden dni; če bolnik odmerek dobro prenaša, ga povečamo na
- 3,75 mg enkrat na dan za še nadaljnji teden dni; če bolnik odmerek dobro prenaša, ga povečamo na
- 5 mg enkrat na dan za nadaljnje 4 tedne; če bolnik odmerek dobro prenaša, ga povečamo na
- 7,5 mg enkrat na dan za še nadaljnje 4 tedne; če bolnik odmerek dobro prenaša, ga povečamo na
- 10 mg enkrat na dan za vzdrževalno zdravljenje.

Največji priporočeni odmerek je 10 mg enkrat na dan.

Med obdobjem titracije je potrebno skrbno spremljanje vitalnih funkcij (srčni utrip, krvni tlak) in simptomov poslabšanja srčnega popuščanja. Simptomi se lahko pojavijo že prvi dan zdravljenja.

Prilagajanje zdravljenja

Če bolnik največjega priporočenega odmerka ne prenaša dobro, je treba razmisliti o postopnem zmanjševanju odmerka.

V primeru prehodnega poslabšanja srčnega popuščanja, hipotenzije ali bradikardije je potrebno razmisliti o prilagajanju odmerka zdravil, ki jih bolnik jemlje sočasno. Razmisliti je treba tudi o začasnem zmanjšanju odmerka bisoprolola ali prekinitvi zdravljenja z njim.

Ko postane bolnikovo stanje spet stabilno, je treba razmisliti o ponovni uvedbi terapije z bisoprololom in/ali povečevanju odmerka tega zdravila.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z bisoprololom je običajno dolgotrajno.

Zdravljenja z bisoprololom se ne sme prekiniti nenadno, saj lahko nenadna prekinitve povzroči prehodno poslabšanje bolezni. Zlasti pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo zdravljenja ne smemo prekiniti nenadoma. Priporočljivo je postopno zmanjševanje dnevnega odmerka.

Okvara ledvic ali jeter

Zaradi pomanjkanja podatkov o farmakokinetiki bisoprolola pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in okvaro jetrne ali ledvične funkcije je treba postopno povečevanje odmerka pri teh bolnikih izvajati še posebej previdno.

Starejši bolniki

Odmerka ni potrebno prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila BOREZ pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani.

Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Tablete zdravila BOREZ se jemljejo zjutraj in se jih lahko zaužije skupaj s hrano. Priporočeni odmerek (celo/e tableto/e in/ali polovico tablete) pogoltnite celo/e z nekaj tekočine in je/jih ne smete žvečiti ali zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Akutno srčno popuščanje ali poslabšanje srčnega popuščanja, ki zahteva intravensko inotropno zdravljenje.
- Kardiogeni šok.
- Atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje (brez srčnega spodbujevalnika).
- Bolezen sinusnega vozla.
- Sinoatrialni blok.

- Simptomatska bradikardija.
- Simptomatska hipotenzija.
- Huda oblika bronhialne astme.
- Huda oblika periferne arterijske okluzivne bolezni in Raynaudov sindrom.
- Nezdravljen feokromocitom (glejte poglavje 4.4).
- Metabolna acidoza.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z bisoprololom je treba začeti s posebno fazo titracije (glejte poglavje 4.2).

Zlasti pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo zdravljenja z bisoprololom ne smemo prekiniti nenadoma, razen kadar je to nedvoumno indicirano, saj lahko takšna prekinitev povzroči prehodno poslabšanje srčne bolezni (glejte poglavje 4.2).

Uvajanje zdravljenja z bisoprololom mora biti skrbno nadzorovano. Navodila v zvezi z odmerjanjem in načinom uporabe so navedena v poglavju 4.2.

Bisoprolol moramo uporabljati previdno pri:

- bronhospazmu (bronhialni astmi, obstruktivnih boleznih dihalnih poti). Čeprav imajo kardioselektivni (beta-1) antagonisti adrenergičnih receptorjev beta manj učinka na funkcijo pljuč kot neselektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, se jim morajo, tako kot vsem antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, bolniki z obstruktivnimi boleznimi dihalnih poti izogibati, razen če obstajajo nepremostljivi medicinski razlogi za njihovo uporabo. Če taki razlogi obstajajo, je treba zdravilo BOREZ uporabljati previdno. Pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi dihalnih poti je treba zdravljenje z bisoprololom začeti z najmanjšim možnim odmerkom in bolnike skrbno spremljati za nove simptome (npr. dispneja, neprenašanje napora, kašelj). Pri bronhialni astmi ali drugih kroničnih obstruktivnih boleznih dihalnih poti, ki lahko povzročajo simptome, je treba sočasno uporabiti bronhodilatator. Pri bolnikih z astmo lahko občasno pride do zvečanja upora v dihalnih poteh, zato bo morda treba odmerek agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 zvečati;
- sladkorni boleznimi z velikimi nihanjem vrednosti glukoze v krvi. Simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije ali znojenje) so lahko prikriti;
- strogem postu,
- sočasnem desenzibilizacijskem zdravljenju. Tako kot drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko tudi bisoprolol poveča tako občutljivost na alergene kot tudi stopnjo anafilaktičnih reakcij. Zdravljenje z epinefrinom ne prinese vedno pričakovanega terapevtskega učinka;
- atrioventrikularnem bloku prve stopnje,
- Prinzmetalovi angini pectoris. Poročali so o primerih koronarnega vazospazma. Kljub visoki selektivnosti za beta-1 ni možno povsem izključiti napadov angine pectoris, kadar se bisoprolol daje bolnikom s Prinzmetalovo angino pectoris;
- periferni arterijski okluzivni bolezni (zlasti na začetku zdravljenja se lahko simptomi okrepijo),
- splošni anesteziji. Pri bolnikih, ki prejmejo splošno anestezijo, beta-blokada zmanjša tveganje za aritmijo in miokardno ishemijo med indukcijo in intubacijo ter v pooperativnem obdobju. Trenutno velja priporočilo, da se vzdrževalno zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta nadaljuje perioperativno. Če bolnik prejema antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, mora biti anesteziist s tem seznanjen, saj obstaja možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, kar lahko vodi do bradiaritmije, oslavitve refleksne tahikardije in zmanjšanja sposobnosti za refleksno kompenzacijo izgube krvi. Če zdravnik presodi, da je treba pred kirurškim posegom zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ukiniti, je treba to storiti postopoma in beta-blokado popolnoma ukiniti približno 48 ur pred anestezijo.

Zaenkrat ni terapevtskih izkušenj z zdravljenjem srčnega popuščanja z bisoprololom pri bolnikih z naslednjimi boleznimi in stanji:

- od insulina odvisno sladkorno boleznijo (tip I),
- hudo okvaro ledvične funkcije,
- hudo okvaro jetrne funkcije,
- restriktivno kardiomiopatijo,
- kongenitalno srčno boleznijo,
- hemodinamično pomembno organsko okvaro zaklopk,
- miokardnim infarktom v zadnjih 3 mesecih.

Bolnikom s psoriazo ali s psoriazo v anamnezi lahko dajemo antagonist adrenergičnih receptorjev beta (npr. bisoprolol) samo, če pred tem dobro pretehtamo koristi in tveganja.

Bolniki s feokromocitomom lahko jemljejo bisoprolol šele po predhodni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa.

Zdravljenje z bisoprololom lahko prikrije simptome tirotoksikozе.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije, ki niso priporočljive

Zaviralci kalcijevih kanalčkov verapamilskega in v manjši meri diltiazemskega tipa: negativen vpliv na kontraktilnost in atrioventrikularno prevajanje. Intravenska uporaba verapamila pri bolnikih, ki jih zdravimo z antagonist adrenergičnih receptorjev beta, lahko povzroči močno hipotenzijo in atrioventrikularni blok.

Antiaritmiki skupine I (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja se lahko potencira in lahko se poveča negativni inotropni učinek.

Antihipertenzivi s centralnim mehanizmom delovanja, kot na primer klonidin in drugi (npr. metildopa, moksonidin, rilmenidin): ob sočasni uporabi teh zdravil lahko pride do zmanjšane centralnega simpatičnega tonusa (znižanje srčne frekvence in minutnega volumna srca, vazodilatacija) in s tem poslabšanja srčnega popuščanja. Nenadna prekinitev zdravljenja, še zlasti pred prenehanjem jemanja antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, lahko poveča tveganje za pojav povratne hipertenzije.

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Zaviralci kalcijevih kanalčkov dihidropiridinskega tipa, na primer felodipin in amlodipin: sočasna uporaba povečuje možnost hipotenzije; pri bolnikih s srčnim popuščanjem ne moremo izključiti tudi večjega tveganja za nadaljnjo poslabšanje črpalne funkcije prekata.

Antiaritmiki skupine III (npr. amiodaron): učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja je lahko potenciran.

Topikalni antagonist adrenergičnih receptojev beta (npr. očesne kapljice za zdravljenje glavkoma) lahko okrepijo sistemske učinke bisoprolola.

Parasimpatikomimetiki: sočasna uporaba lahko podaljša čas atrioventrikularnega prevajanja in poveča tveganje za bradikardijo.

Inzulin in peroralni antidiabetiki: učinek na zniževanje glukoze v krvi se okrepi. Blokada adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrije simptome hipoglikemije.

Anestetiki: oslabitev refleksne tahikardije in povečano tveganje za hipotenzijo (za več podrobnosti o splošni anesteziji glejte tudi poglavje 4.4).

Digitalisovi glikozidi: upočasnitev srčnega utripa in podaljšanje časa atrioventrikularnega prevajanja.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs): NSAIDs lahko zmanjšajo hipotenzivni učinek bisoprolola.

Beta-simpatikomimetiki (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija z bisoprololom lahko oslabi učinek obeh zdravil.

Simpatikomimetiki, ki aktivirajo tako adrenergične receptorje beta kot receptorje alfa (npr. noradrenalin, adrenalin): kombinacija z bisoprololom lahko razkrije vazokonstriktorne učinke teh zdravil, ki so posredovani prek adrenergičnih receptorjev alfa, kar povzroči povišanje krvnega tlaka in poslabšanje intermitentne klavdikacije. Tovrstne interakcije naj bi bile pogostejše z neselektivnimi antagonistami adrenergičnih receptorjev beta.

Sočasna uporaba z antihipertenzivi ter drugimi zdravili, ki vplivajo na zniževanje krvnega tlaka (npr. tricikličnimi antidepresivi, barbiturati, fenotiazini), lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

Kombinacije, o katerih je potrebno razmisliti

Meflokin: povečano tveganje za bradikardijo.

Zaviralci monoamino oksidaze (razen zaviralcev MAO-B): okrepljen hipotenziven učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, vendar tudi tveganje za hipertenzivno krizo.

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Farmakološki učinki bisoprolola lahko škodljivo vplivajo na nosečnost in/ali plod/novorojenca. Na splošno antagonistami adrenergičnih receptorjev beta zmanjšajo perfuzijo preko placente, kar so povezali z zaviranjem rasti, intrauterino smrtjo, splavom ali prezgodnjim porodom. Pri zarodku in novorojencu se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. hipoglikemija in bradikardija). Če je zdravljenje z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta nujno potrebno, je bolje izbrati antagoniste adrenergičnih receptorjev, selektivne za beta-1.

Bisoprolola ne smete jemati med nosečnostjo, razen če je to nedvomno potrebno. V primeru, da je zdravljenje z bisoprololom ocenjeno kot potrebno, se priporoča spremljanje uteroplacentarnega krvnega pretoka in rasti ploda. V primeru, da se pojavijo neželeni učinki zdravila na potek nosečnosti ali plod, je potrebno razmisliti o drugi obliki zdravljenja. Novorojenec mora biti pod stalnim zdravniškim nadzorom. Na splošno lahko simptome hipoglikemije in bradikardije pričakujemo v prvih treh dneh po rojstvu.

Dojenje

Glede izločanja bisoprolola v materino mleko in varnosti za dojenčke, izpostavljene bisoprololu, ni podatkov, zato med jemanjem bisoprolola dojenje ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

V študiji pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo bisoprolol ni zmanjšal sposobnosti vožnje, vendar je lahko zaradi individualnih razlik v reakcijah na to zdravilo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev zmanjšana. To je treba upoštevati predvsem na začetku zdravljenja in ob zamenjavi zdravila, pa tudi ob sočasnem uživanju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov, opisanih v tem poglavju, je kategorizirana z naslednjimi oznakami:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),

zelo redki ($< 1/10.000$),

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Psihiatrične motnje:

Občasni: motnje spanja, depresija.

Redki: nočne more, halucinacije.

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotičnost, glavobol.

Redki: sinkopa.

Očesne bolezni:

Redki: zmanjšano solzenje (previdnost pri bolnikih, ki nosijo leče).

Zelo redki: konjunktivitis.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Redki: okvara sluha.

Srčne bolezni:

Zelo pogosti: bradikardija pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem.

Pogosti: poslabšanje srčnega popuščanja pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem.

Občasni: motnje AV prevajanja.

Žilne bolezni:

Pogosti: občutek hladnih in otrplih okončin, hipotenzija.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: bronhospazem pri bolnikih z bronhialno astmo ali obstruktivno boleznijo dihal v anamnezi.

Redki: alergijski rinitis.

Bolezni prebavil:

Pogosti: gastrointestinalne težave, kot so slabost, bruhanje, driska, zaprtje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Redki: hepatitis.

Bolezni kože in podkožja:

Redki: preobčutljivostne reakcije (pruritus, eritem, izpuščaj in angioedem).

Zelo redki: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko sprožijo ali poslabšajo psorizao ali povzročijo psorizai podoben izpuščaj, alopecija.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Občasni: mišična oslabelost in krči.

Motnje reprodukcije in dojk:

Redki: erektilna disfunkcija.

Splošne težave:

Pogosti: astenija, utrujenost.

Preiskave:

Redki: povišana raven trigliceridov, zvišanje jetrnih encimov (ALT, AST).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanjeSimptomi

Najpogostejši znaki, ki jih lahko pričakujemo pri prekomernem odmerjanju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, so: bradikardija, hipotenzija, bronhospazem, akutno srčno popuščanje in hipoglikemija. Do sedaj so poročali o nekaj primerih prekomernega odmerjanja bisoprolola. Pojavili sta se bradikardija in/ali hipotenzija. Vsi ti bolniki so okrevali. Občutljivost na enkratni velik odmerek bisoprolola je zelo različna pri vsakem posamezniku in bolniki s srčnim popuščanjem so najverjetneje zelo občutljivi. Zato je nujno potrebno, da začnemo zdravljenje s fazo titracije po shemi, opisani v poglavju 4.2.

Zdravljenje

Če pride do zaužitja prekomernega odmerka bisoprolola, zdravljenje prekinemo in bolniku zagotovimo podporno in simptomatsko zdravljenje.

Omejeni podatki kažejo, da se bisoprolol slabo dializira.

Na osnovi pričakovanih farmakoloških delovanj in priporočil za druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta je potrebno upoštevati naslednje splošne ukrepe, ko so le-ti klinično upravičeni.

Bradikardija: dajemo intravenski atropin. Če je odziv neustrezen, lahko previdno dajemo izoprenalin ali drugo sredstvo s pozitivnimi kronotropnimi lastnostmi. V nekaterih okoliščinah je potrebno vstaviti transvenski srčni spodbujevalnik.

Hipotenzija: dajemo intravenske tekočine in vazopresorje. Koristen je lahko intravenski glukagon.

Atrioventrikularni blok (druge ali tretje stopnje): bolnike moramo natančno spremljati in jih zdraviti z infuzijo izoprenalina ali vstaviti transvenski srčni spodbujevalnik.

Akutno poslabšanje srčnega popuščanja: dajemo i.v. diuretike, inotropna sredstva, vazodilatatorna sredstva.

Bronhospazem: zdravimo z bronhodilatatorji, kot so izoprenalin, beta-2-simpatikomimetiki in/ali aminofilin.

Hipoglikemija: dajemo i.v. glukozo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta; oznaka ATC: C07AB07

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Bisoprolol je visoko selektiven antagonist adrenergičnih receptorjev beta-1 in nima niti intrinzične simpatikomimetične aktivnosti niti klinično pomembne membrano stabilizirajoče aktivnosti. Ima le majhno afiniteto do receptorjev beta-2 gladkega mišičja bronhov in žil ter receptorjev beta-2, ki so povezani z regulacijo presnove. Zato na splošno vpliva bisoprolola na upornost v dihalnih poteh in na presnovne učinke, ki jih uravnavajo receptorji beta-2, ne pričakujemo. Beta-1-selektivnost bisoprolola presega terapevtsko območje.

Tako kot pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta-1 je tudi pri bisoprololu mehanizem antihipertenzivnega učinka nepojasnen. Znano pa je, da bisoprolol občutno zmanjša aktivnost plazemskega renina.

Antianginalni mehanizem: zaradi blokade srčnih receptorjev beta bisoprolol zavre odziv na simpatoadrenergično aktivnost. To povzroči upočasnitev srčnega utripa in zmanjšanje kontraktlnosti srca ter posledično zmanjšanje miokardne porabe kisika.

Klinična učinkovitost in varnost

Bisoprolol se uporablja za zdravljenje hipertenzije, angine pektoris in srčnega popuščanja.

Zdravljenje srčnega popuščanja z bisoprololom so raziskovali v preskušanju CIBIS II, v katerega je bilo vključenih 2647 bolnikov, od tega jih je bilo 83 % (N = 2202) v funkcionalnem razredu III po klasifikaciji NYHA in 17 % (N = 445) v funkcionalnem razredu IV po klasifikaciji NYHA. Imeli so stabilno simptomatsko sistolično srčno popuščanje (ultrazvočno ugotovljeni iztisni delež ≤ 35 %). Skupna umrljivost se je znižala s 17,3 % na 11,8 % (relativna stopnja znižanja 34 %), zmanjšala se je stopnja nenadne smrti (3,6 % v primerjavi s 6,3 %, relativna stopnja znižanja 44 %). Zabeležili so tudi manjše število primerov srčnega popuščanja, ki so zahtevali hospitalizacijo (12 % v primerjavi s 17,6 %, relativna stopnja znižanja 36 %). Bistveno se je izboljšal tudi funkcionalni status po klasifikaciji NYHA. Med uvajanjem zdravljenja z bisoprololom in v fazi titracije so zabeležili primere hospitalizacije zaradi bradikardije (0,53 %), hipotenzije (0,23 %) in akutne dekompenzacije (4,97 %), vendar ti primeri niso bili pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo (0 %, 0,3 % in 6,74 %). Število primerov usodnih in neusodnih kapi v celotnem času trajanja študije je bilo v skupini, ki je prejela bisoprolol, 20, v skupini, ki je prejela placebo, pa 15.

Preskušanje CIBIS III je zajelo 1010 bolnikov starostne skupine ≥ 65 let z blago do zmerno obliko kroničnega srčnega popuščanja (CHF; razred II ali III po klasifikaciji NYHA) in iztisnim deležem levega prekata ≤ 35 %, ki niso bili predhodno zdravljeni z zaviralci ACE, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ali blokatorji receptorjev za angiotenzin. Bolniki so najprej 6 mesecev prejeli samo bisoprolol ali samo enalapril, po tem uvodnem obdobju pa 6 do 24 mesecev kombinacijo bisoprolola in enalaprila.

V skupini, ki je prvih šest mesecev prejela samo bisoprolol, so zabeležili trend pogostejšega poslabšanja kroničnega srčnega popuščanja. Čeprav sta obe strategiji za uvajanje zdravljenja kroničnega srčnega popuščanja ob zaključku raziskave pokazali podobno stopnjo kombinacije primarnih dogodkov umrljivosti in hospitalizacije (32,4 % v skupini, ki je najprej prejela bisoprolol, v primerjavi s 33,1 % v skupini, ki je najprej prejela enalapril), v analizah posameznega protokola niso dokazali klinične enakovrednosti začetnega zdravljenja z bisoprololom v primerjavi z začetnim zdravljenjem z enalaprilom. Študija je pokazala, da je zdravljenje z bisoprololom primerno tudi za starejše bolnike z blago do zmerno obliko kroničnega srčnega popuščanja.

Pri akutni uporabi pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo brez kroničnega srčnega popuščanja bisoprolol upočasni srčni utrip in zmanjša utripni volumen ter s tem zmanjša minutni volumen srca in porabo kisika. Pri kronični uporabi se sprva povečan periferni upor zmanjša.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se bisoprolol absorbira in biološka uporabnost znaša približno 90 %.

Porazdelitev

Plazemska vezava bisoprolola na beljakovine je približno 30 %. Porazdelitveni volumen je 3,5 l/kg.

Biotransformacija in izločanje

Skupni očistek je približno 15 l/h. Razpolovni čas v plazmi znaša 10–12 ur, kar pri odmerjanju enkrat na dan zagotavlja 24-urni učinek.

Bisoprolol se iz telesa odstranjuje po dveh poteh. 50 % se ga v jetrih pretvori v neaktivne presnovke, ki se izločijo skozi ledvice. Preostalih 50 % se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Ker se bisoprolol v enakem obsegu izloča skozi jetra in ledvice, odmerka pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter ali ledvic ni treba prilagajati.

Farmakokinetike bisoprolola pri bolnikih s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem in motnjami v delovanju jeter ali ledvic niso preučevali.

Linearnost/nelinearnost

Kinetika bisoprolola je linearna in ni odvisna od starosti bolnika.

Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (NYHA razred III) je plazemska raven bisoprolola višja, razpolovni čas pa daljši kot pri zdravih prostovoljcih. Največja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je pri 10-miligramskem dnevnem odmerku 64 ± 21 ng/ml, razpolovni čas pa znaša 17 ± 5 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Tako kot drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je tudi bisoprolol v velikih odmerkih izkazal toksičnost pri materah (zmanjšan vnos hrane in zmanjšanje telesne mase) in zarodku/plodu (povečana stopnja resorpcije, nižja porodna masa, upočasjen telesni razvoj), ne pa tudi teratogenega učinka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

silicizirana mikrokristalna celuloza (mikrokristalna celuloza in brezvodni koloidni silicijev dioksid), krosповidon tip B (E1202), glicerildibehenat.

Filmska obloga tablete:

hipromeloza (hidroksipropilmetilceluloza substitucijski tip 2910) (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 400.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Tablete so na voljo v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki iz PVC/TE/PVDC/aluminijaste folije. Vsak pretisni omot vsebuje 10 tablet. Potiskana kartonska škatla vsebuje 30 tablet (3 pretisne omote) ali 90 tablet (9 pretisnih omotov) in navodilo za uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Filmsko obloženo tableto se lahko razdeli na dve polovici tako, da se jo položi na trdo površino, z zarezo obrnjeno navzgor. Z rahlim pritiskom palca na sredino tablete se tableto prelomi na pol.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/00302/001
H/11/00302/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 09. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 06. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 10. 2023